

2) 저혈압
개인이나 영유아 부족한 환자 (예, 고응량의 이노제로 치료 받고 있는 환자)와 같이 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화된 환자에서는 이 약의 치료용 시작후에 중증 저혈압이 발생할 수 있다. 이러한 상태는 이 약을 투여하기 전에 고혈압이 면밀한 약학적 감독 하에 이 약의 용량을 감소하여 치료를 시작하여야 한다. 저혈압이 발생할 경우 용량을 반드시 높이고 필요하면 생리 식염수를 정맥주사로 적절 주입한다. 일시적인 저혈압 반응은 앞으로의 치료에 대한 근거 사항이 아니며, 일반적인 일과일 혈압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있다.

3) 고칼륨혈증
텔미사르탄의 경우 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물로 치료할 때 특히 신장애 환자 및/또는 심부전 환자의 경우, 고칼륨혈증이 일어날 수 있다. 위험이 있는 환자에 대해서 혈청 칼륨치의 적절한 모니터링이 권장된다. 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험을 바탕으로, 칼륨제거제 이노제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용품을 삼가시킬 수 있는 다른 약제(마그네슘과 칼슘)에 대해 혈청 칼륨치가 상승될 수 있으므로 이들 약들과 이 약의 병용투여는 신중하여야 한다.

4) 신장애 환자
텔미사르탄의 경우 민감한 환자에서는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 저해에 대한 결과로서 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성화에 의존할 수 있는 환자(예: 중증의 용혈성 심부전 환자)에서는 안지오텐신-전환 효소 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해제 및 안지오텐신 수용체 길항제로 치료/소변감소증 및/또는 진행성 혈소중증, 그리고 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있었다. 유사한 결과가 텔미사르탄으로 치료를 받는 환자들에서도 나타날 수 있다. 신장애 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링이 권장된다. 최근에 신장애 이식환자에게 대해서는 이 약의 사용경험이 없다.

5) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가
임로디핀의 경우 특히 중증의 폐색성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 칼슘 차단제 요법을 시작하거나 용량을 증가시킬 시점에서 드물게 협심증 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도, 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 해명되지 않았다.

6) 임로디핀의 경우 혈중농도 반감기가 길어 투여를 중단한 후에도 안전한 혈압하락상이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격을 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

7) 심부전환자에 대한 투여
허혈성 병인이 없는 NYHA III/IV급의 심부전환자에 대한 임로디핀의 장기, 위약대조시험(PARADE-2)에서 임로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화에 유의적인 차이가 없었으며, 불구하고 폐부종 감소의 증가와 관련이 있었다.

8) 이 약은 소르비톨을 함유하고 있으므로 유전적으로 과당 불내성 환자에게는 적합하지 않다.

9) 당뇨
심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병환자: 당뇨와 관상동맥질환이 동시에 발생한 환자인 경우, 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 안지오텐신 전환효소 저해제와 같은 혈압강화제 복용 시 잠재적인 심근경색 및 예상치 못한 심혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있다. 당뇨 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로 당뇨 환자에 이 약 투여 시 관상동맥질환을 발견하고 치료하기 위한 적절한 진단 평가에: 운동 부하 검사를 우선적으로 실시해야 한다.

10) 운전 및 기계조작에 대한 영향
이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압하락제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의해야 한다.

11) 기타
다른 혈압강화제와 같이, 허혈성 심질환이나 허혈성 심혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 강하는 심근경색이나 뇌졸중을 유발할 수 있다.

6. 상호작용

1) 임로디핀 및 텔미사르탄 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 텔미사르탄의 약물 상호 작용
(1) 디곡신: 텔미사르탄과 디곡신과 함께 투여했을 때, 디곡신의 최고 혈중 농도 중앙값 (49%) 및 최저 농도 중앙값 (20%) 증가가 관찰되었다. 따라서 텔미사르탄 투여를 시작하거나, 투여량을 조절하거나 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과다하는 것은 과소한 디곡신 치료 작용을 피하기 위해 디곡신 농도를 모니터링 하는 것이 권장된다.

(2) 리튬: 리튬과 안지오텐신 전환 효소 저해제를 병용 투여하는 동안 항지뇨 농도의 가역적 증가 및 독성이 보고되었다. 텔미사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 길항제에 대해서도 이러한 사례들이 보고되었다. 따라서 리튬과 텔미사르탄을 병용하는 동안에는 혈청 리튬 수치를 모니터링하는 것이 권장된다.

(3) 라미피딜 및 라미피릴라트: 한 임상 시험에서 텔미사르탄과 라미피딜의 병용 투여는 라미피딜 및 라미피릴라트의 AUC₀₋₂₄를 2.5배까지 증가시켰다. 이러한 관찰 사항에 대한 임상적 연관성은 알려지지 않았다.

(4) 와르파린: 텔미사르탄을 10일 동안 투여한 것은 와르파린의 평균 최저 혈장 농도를 약간 감소시켰다. 이러한 감소는 International Normalized Ratio (INR) 면에서의 변화를 유발하지는 않았다.

(5) 비스테로이드 소염진통제 (예: 항염증요변으로 아스피린, COX-2 저해제 및 비스테로이드소염진통제는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 혈압강화효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자에서: 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 약화가 보고되었다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 투여를 피해야 한다. 비스테로이드소염진통제와 이 약을 병용 투여하는 환자들에게는 충분한 수분섭취를 공급하여 하며 병용치료 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링해야 한다.

(6) 기타 약물: 텔미사르탄을 아세트아미노펜, 암로디핀, 굴리베헤롤리드, 심바스타틴, 히드로콜로르타이드제 및 아미노글리코사이드 병용투여했을 때 임로디핀으로 유의한 상호 작용은 없었다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지 않으므로 생체외에서 CYP2D9를 약간 저해하는 것을 제외하고는 사이토크롬 P450에 대해 영향을 미치지 않는다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 효소를 저해하는 약물과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다. CYP2D9에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해할 가능성을 제외하고,

텔미사르탄은 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 약물들과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.

(7) 추가적인 약물상호작용 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

(8) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독용법과 비교시 저혈압, 신기능 고갈증혈중 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자나 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨, 노약자, 중증-중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

3) 임로디핀의 약물 상호 작용

(1) 임상 시험에서 임로디핀은 타이다지제 이노제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 칼슘제, 니트로글리세린, 설하제, 디곡신, 암로디핀, 비스테로이드소염제, 항생제 및 경구용 당뇨 제제 등과 안전하게 투여되었다.

(2) 지용 주사: 임로디핀은 지용이나 지용주사와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강화효과와 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.

(3) 시메티딘, 실리마나: 임로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.

(4) 아르로바스타틴, 디곡신, 와르파린: 임로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.

(5) 심바스타틴: 여러 용량의 임로디핀과 심바스타틴 80mg을 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77% 까지 증가하였다. 따라서 임로디핀을 복용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량 1일 1회 20 mg으로 제한한다.

(6) 타크로리무스: 임로디핀은 타크로리무스의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서 타크로리무스의 혈중농도를 자주 모니터링하고 필요시 용량조절이 권장된다.

(7) 시클로스포린: 신장기능 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여 시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.

(8) 추가적인 약물상호작용 정보는 임로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

7. 임상 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제의 사용은 임신 1기 3개월 동안은 권장되지 않으며, 2기 및 3기 3개월 동안은 금지된다. 이 약을 임신중반 여성에 투여한 적절한 자료는 없다. 비임산자로서 기생 발생은 나타나지 않았으나 태아독성은 나타났다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안 임로디핀은 II 수용체 길항제의 노출은 인해 태아독성(신장기능 감소, 양수감소증, 두개골 골화 지연과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다. 임신 기간 중 임로디핀은 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료 필요성이 없다면 임신은 계획중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 다른 고혈압 치료제에 대체하여 한다. 임신이 전연된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단하여 하며, 만약 적절하다면 다른 치료제로 치료를 시작하여 한다. 만약 임신 2기 3개월 이후로 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 조영술 감사가 권장된다. 임로디핀은 II 수용체 길항제를 복용했던 임부의 양아는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고칼륨혈증 등의 발현 가능성이 감시할 관할하여야 한다.

2) 수유부: 이 약이 사육의 모유 성분으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 텔미사르탄이 유즙으로 배비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 한다.

3) 생식능: 사람에서 이 약 및 개별 구성성분의 생식능은 연구된 바 없다. 텔미사르탄 및 임로디핀의 병용투여한 별도의 생식독성 실험은 실시되지 않았다. 비임산자시험에서 몇몇 수컷의 수태능에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았으나, 유사하게 임로디핀의 영향도 보고된 바 있다.

10. 과량투여시의 처치

1) 텔미사르탄
사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다. 텔미사르탄 과량투여시 가장 흔한 증상은 저혈압, 빈맥(부검검정식 자극으로 인접), 서맥, 어지러움 및 급성신부전 등이 보고되었다. 저혈압 증상이 나타나면 보조적인 치료를 실시해야 한다. 텔미사르탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다. 환자는 중독의 징후를 관찰하고, 복용 후 경과시간 및 증상의 경중에 따라 대증적 보조적 치료를 실시한다. 강건한 지혈제에 임로디핀 10mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 임로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위식약이 유용할 수 있다. 임로디핀은 과량투여에 의한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위위를 목욕보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환제 및 노폐물량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관학에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면 혈관지각력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘제(혈액 전해질의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 임로디핀은 단백질결합율이 높으므로 혈액투석은 도움이 될 수 없다.

2) 임로디핀
심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 병행성 빈맥도 나타날 수 있으나 현재까지의 자료에서 언급되거나, 또한 전신적 저혈압의 증세가 심하고 의식등이 지속되어 응급상태에 이르게 되거나 심이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 강건한 지혈제에 임로디핀 10mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 임로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위식약이 유용할 수 있다. 임로디핀은 과량투여에 의한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위위를 목욕보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환제 및 노폐물량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관학에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면 혈관지각력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘제(혈액 전해질의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 임로디핀은 단백질결합율이 높으므로 혈액투석은 도움이 될 수 없다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 의약품동등성시험 정보

1) 시험약 트윈콤비정80/5mg(대원제약주식)과 대조약 트윈스타정80/5mg(그림 (한국배우기건강협회)를 2x2교차시험으로 24시간씩 건강한 성인 54명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 텔미사르탄 및 임로디핀을 측정한 결과, 비교검정항목지(AUC, C_{max})를 로그2변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log₁₀에서 log₁₀2.5이하로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<텔미사르탄>

구분	비교검정항목	참고검정항목			
		AUC _{0-72h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트윈스타정80/5mg(그림 (한국배우기건강협회)	3166 ± 3124	5503 ± 440.8	1.25 (0.50-4.00)	20.77 ± 11.85
시험약	트윈콤비정 80/5mg (대원제약)	3052 ± 2751	5517 ± 344.8	1.00 (0.33-4.00)	18.48 ± 5.97
90% 신뢰구간* (기준: log0.8 - log1.25)		log 0.9473 - log 0.9151	log 1.0290 - log 1.2090	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}: 평균값 ± 표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n = 54)
AUC: 투약시간당 최초 혈중농도 정량시간 17까지의 혈중농도-시간곡선하 면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
* 비교검정항목치를 로그2변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

<임로디핀>

구분	비교검정항목	참고검정항목			
		AUC _{0-72h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트윈스타정80/5mg(그림 (한국배우기건강협회))	8020 ± 1843	2483 ± 0.486	5.00 (4.00-6.00)	38.91 ± 7.81
시험약	트윈콤비정 80/5mg (대원제약)	7577 ± 1608	2344 ± 0.490	5.00 (4.00-8.00)	38.55 ± 8.54
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 - log 1.25)		log 0.9127 - log 0.9783	log 0.9043 - log 0.9751	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}: 평균값 ± 표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n = 54)
AUC: 투약시간당 최초 혈중농도 정량시간 17까지의 혈중농도-시간곡선하 면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
* 비교검정항목치를 로그2변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

2) 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 트윈콤비정 40/5mg(대원제약 (주)) 및 트윈콤비정 40/10mg(대원제약(주))은 대조약 트윈콤비정 80/5mg (대원제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출상상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주 1. 유효성조리약형 맥스미가정은 대원제약주 트윈콤비정과 동일한 유효성을 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 대원제약주에 위탁 제조하였음.

【저장방법 및 사용기간】

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관
사용기간: 제조일로부터 36개월(3년)

【포장단위】 30정

※ 주의

- 1. 의약품을 어린이 손에 닿지 않게 보관하십시오.
- 2. 정해진 용법용량 준수하여 사용하십시오.
- 3. 의약품을 사용하기 전에 사용자에게는 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 의약품과 함께 보관하십시오.
- 4. 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용 (잘못사용)에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣어 보관하십시오.
- 5. 사용기간이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

【취급상의 주의사항】

- 1. 본 의약품은 영격된 품질관리와 관련한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
- 2. 의약품 정보는 식품의약품안전처 온라인약도사업(www.dmp.mfds.go.kr)을 참조하십시오.

제조업체 **달보코리아유식회사** 총남 구주시 정안면 정안로근거리길 55-8
소비자상담전화: 02-2047-7700

제조사 **대원제약(주)** 경기도 화성시 향남읍 제양로 121 24

작성년월일: 2017년 05월 26일
이 첨부문서 작성일(2017년 05월 26일) 이후 변경된 내용은 이자드럭 (info@ezdrug.mfds.go.kr) - 【정보마당】 - 의약품정보의 관에서 확인하실 수 있습니다.